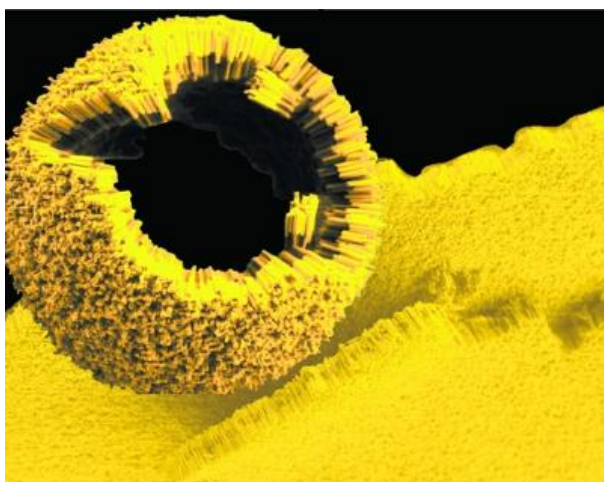




Trabajo final de grado

“Síntesis, caracterización y aplicaciones catalíticas de metalodendrimeros de oro basados en fosfacenos”



Autor: David Abad Remiro

Dirigido por Dra. Josefina Jiménez

Septiembre de 2015

ÍNDICE

I. Introducción y objetivos.....	pag 1
II. Resultados y discusión	
II.1. <i>Síntesis y caracterización de los dendrímeros de partida</i>	pag 6
II.2. <i>Síntesis y caracterización de los catalizadores utilizados</i>	pag 12
II.3. <i>Actividad catalítica de los metalodendrímeros</i>	pag 14
III. Conclusiones.....	Pag 18
IV. Parte experimental: síntesis de los compuestos.....	pag 22
V. Anexo:	
IV.I. <i>Anexo 1. Instrumentación utilizada. Reactivos</i>	
IV.II. <i>Anexo 2: Datos de caracterización de todos los compuestos preparados</i>	
IV.III. <i>Anexo 3: Espectros de todos los compuestos preparados</i>	

RESUMEN

En el presente trabajo de fin de grado se han sintetizado y caracterizado metalodendrimeros de oro(I), de primera y de segunda generación (**G1-(pyAuCl)₁₂** y **G2-(pyAuCl)₂₄**), utilizando como núcleo central (o “core”) un ciclotrifosfaceno, como unidad repetitiva el grupo 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico y como grupos terminales, unidades piridina, que se coordinan posteriormente a fragmentos “AuCl”. Se ha estudiado la actividad catalítica de estas macromoléculas, **G1-(pyAuCl)₁₂** y **G2-(pyAuCl)₂₄**, en la reacción “A3 coupling” de acoplamiento aldehído-amina-alquino para la obtención de propargilaminas y se ha estudiado la reutilización y recuperación de estos catalizadores, que han resultado ser muy eficaces en dicha reacción. Se han obtenido conversiones muy altas, usando condiciones más suaves que las utilizadas en la bibliografía, y ha sido posible recuperar el catalizador mediante una simple reacción de precipitación. Ambos catalizadores pudieron reutilizarse durante al menos cuatro ciclos, manteniéndose una conversión alta, a diferencia de otros derivados de menor masa molar, como [AuCl(tht)] o K[AuCl₄], que o descomponen o dan menores conversiones. Hemos detectado, además, la presencia de la especie catalíticamente activa, [Au(C≡C-Ph)(piperidina)], que confirma el mecanismo propuesto en la bibliografía.

ABSTRACT

In this work we have synthesized and characterized gold (I) metallodendrimers of first and second generation, **G1-(pyAuCl)₁₂** and **G2-(pyAuCl)₂₄**, using a cyclotriphosphazene as a central core, the 2-phenyl-5-methyl-1,3-dioxan-5-carboxylic group as repetitive unit and pyridine units as terminal groups, which are linked later to “AuCl” fragments. The catalytic activity of these macromolecules, **G1-(pyAuCl)₁₂** and **G2-(pyAuCl)₂₄** in the A3 coupling reaction aldehyde-amine-alquino to obtain propargylamines was evaluated. These metallodendrimers were revealed to be very efficient and were able to perform the reactions in mild conditions. Besides, it has been studied the reutilization and recovery of these metallodendrimers. Very high conversions have been obtained using conditions softer than the used ones in the bibliography and it was possible to recover the catalyst through a precipitation reaction. Both catalysts could be reutilized during at least four cycles, without significant loss of activity. The efficiency of these macromolecules was compared to that of other gold complexes, like [AuCl(tht)] or K[AuCl₄], which decompose or give minor conversions. We have detected, in addition, the presence of [Au(C≡C-Ph)(piperidina)] in the reaction, that confirms the mechanism proposed in the bibliography.

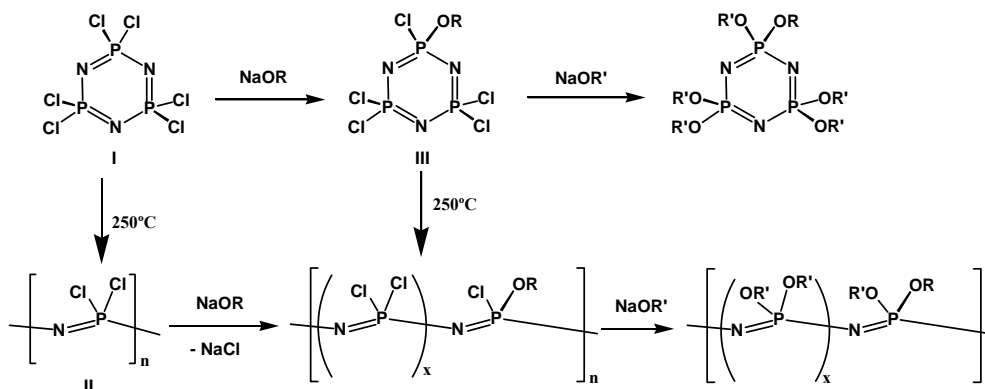
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El presente trabajo de fin de grado corresponde a un trabajo de tipo 1, de carácter experimental en el laboratorio y, en concreto, de iniciación a la investigación, incluyendo los siguientes objetivos:

- Aprendizaje de las técnicas de síntesis y de purificación más habituales en el campo de la química, especialmente de la química orgánica e inorgánica.
- Uso e interpretación de las técnicas de caracterización más empleadas en dicho campo.
- Uso y búsqueda bibliográfica.

En el grupo de investigación en el que se ha realizado este trabajo (del Departamento de Química Inorgánica) hay un gran interés en la síntesis de nuevas especies derivadas de fosfacenos con nuevas propiedades catalíticas, ópticas o biomédicas. Por ello, para la consecución de los objetivos anteriores se planteó la síntesis de compuestos de tipo fosfaceno y su uso como catalizadores en la síntesis de propargilaminas.

Los fosfacenos abarcan una amplia clase de moléculas basadas en la unidad de repetición $[NPX_2]$, que incluyen oligómeros cíclicos o lineales y polímeros de alta masa molecular ^[1]. Los derivados más estudiados y conocidos son los trímeros cíclicos y los polímeros. Todos ellos se obtienen a partir del trímero cíclico comercial, hexaclorociclotrifosfaceno, $[N_3P_3Cl_6]$ (I) tal y como se recoge en el siguiente esquema 1.

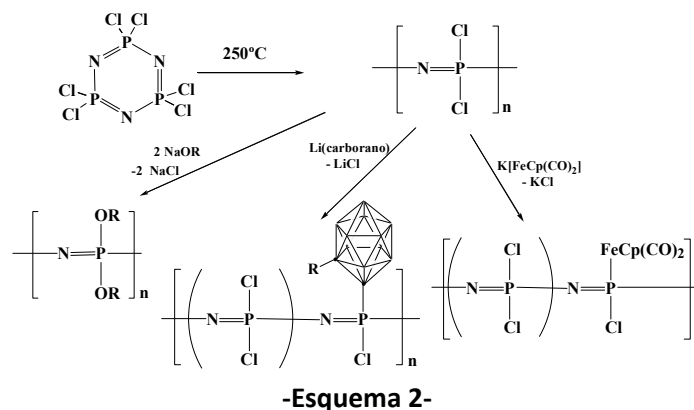


Los trímeros cíclicos se obtienen por sustitución nucleófila de los átomos de cloro en el trímero clorado $[N_3P_3Cl_6]$ (I), y los polímeros, llamados polifosfacenos, por polimerización térmica de este mismo trímero, $[N_3P_3Cl_6]$, y posterior sustitución nucleófila de los átomos de cloro en el polidiclorofosfaceno (II). Este método de sustitución nucleófila, tanto en los trímeros como en los polímeros, es muy versátil, de forma que es posible introducir casi cualquier grupo lateral. ^[1, 2] En el esquema 2 se recogen algunos ejemplos con grupos

^[1] (a) J.E. Mark, H.R. Allcock, R. West, *Inorganic Polymers*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, **1992**, Cap.3. (b) H.R. Allcock, *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*, Wiley-Interscience: New York, **2003**.

[2] (a) C.H. Honeyman, I. Manners, C.T. Morrisey, H.R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 17, 7035 y referencias dentro. (b) G.A. Carriedo, L. Fernández-Catuxo, F.J. García-Alonso, P. Gómez-Elipe, P.A. González, G. Sánchez, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1996**, 59, 1879. (c) C.W. Allen, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 119. (d) R. De Jaeger, M. Gleria, *Prog. Polym. Sci.*, **1998**, 23, 179. (e) H.R. Allcock, J.L. Desorcie, G.H. Riding, *Polyhedron*, **1987**, 6, 119. (f) V. Chandrasekhar, K.R. Justin Thomas, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, 7, 1.

orgánicos, inorgánicos u organometálicos en los átomos de fósforo, generando así una amplia variedad de compuestos de fórmula general $[\text{NPR}_2]_n$, cuyas propiedades pueden prediseñarse eligiendo apropiadamente dicho grupo lateral.



La observación anterior es importante porque las propiedades de estos compuestos dependen, no sólo del esqueleto P-N, sino también de la naturaleza del grupo lateral. Entre las diferentes propiedades impuestas por el esqueleto P-N se encuentran: transparencia óptica desde el IR cercano hasta ca. 210 nm en el UV (lo que es importante para el desarrollo de dispositivos ópticos), alta flexibilidad, alta estabilidad térmica y baja inflamabilidad ^[3]. Sin embargo, por elección apropiada del grupo lateral es posible modificar la flexibilidad y cristalinidad del material, su solubilidad, su carácter hidrófilo o hidrófobo, su estabilidad química general e, incluso, es posible diseñar materiales con propiedades que son difíciles de obtener con otros polímeros más convencionales. ^[1, 2]

Así, las propiedades de este esqueleto fosfaceno junto con otras impuestas por los grupos laterales hacen que este sistema sea idóneo para preparar materiales como: macromoléculas térmicamente estables y retardantes de llama, elastómeros de baja temperatura, biomateriales, sustratos foto-sensitivos y/o foto-inertes, electrolitos sólidos, distintos tipos de membranas híbridas, pilas de combustible de estado sólido y polímeros ópticos y electroópticos. ^[1b, 4]

En el grupo en el que se ha hecho este trabajo se lleva investigando en este campo desde hace unos años y se han hecho importantes contribuciones. Entre ellas, se han diseñado materiales con comportamiento cristal líquido o mesomorfo mediante la introducción de unidades promesógenas en los átomos de fósforo, tanto en los trímeros como en los polímeros, consiguiendo así, desde mesomorfismo calamítico, ^[5] discótico columnar y columnar quiral ^[6] hasta cúbico. ^[6] En dicho grupo de investigación se ha utilizado también el ciclofosfaceno como núcleo para obtener los primeros dendrímeros fosfaceno de primera y segunda generación con propiedades mesógenas. En la figura 1 se recogen, a modo de

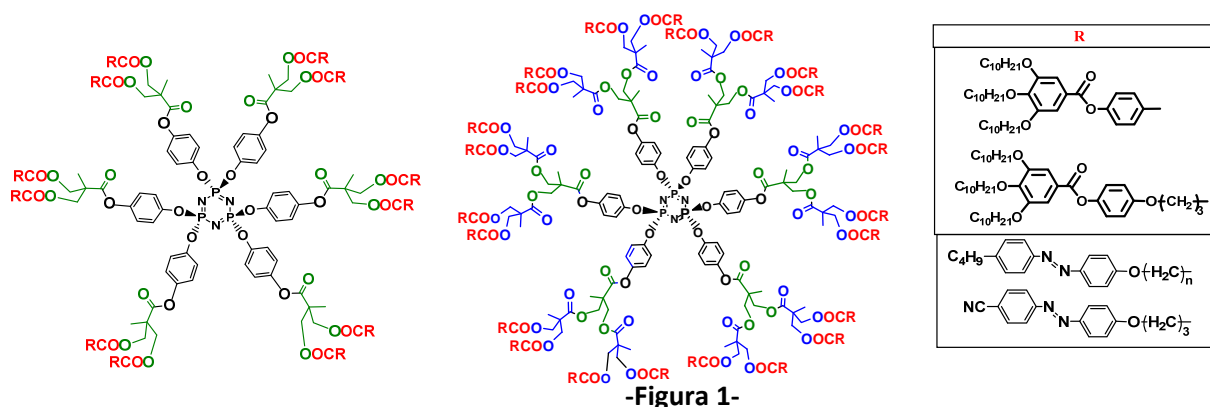
[3] (a) H. R. Allcock, E. H. Klingenberg, *Macromolecules* **1995**, 28, 4351, y referencias dentro. (b) R. E. Singler, R. A. Willingham, C. Noel, C. Friedrich, L. Bosio, E. Watkins, *Macromolecules* **1991**, 24, 510.

[4] M. Gleria, R. De Jaeger, *Phosphazenes. A Worldwide Insight*, Nova Science Publishers, Hauppauge, **2004**.

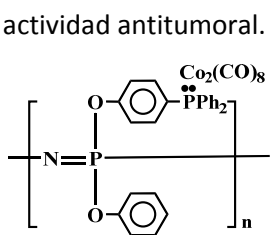
[5] (a) J. Barberá, M. Bardají, J. Jiménez, A. Laguna, M.P. Martínez, L. Oriol, J.L. Serrano, I. Zaragoza, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8994. (b) J. Barberá, J. Jiménez, A. Laguna, L. Oriol, S. Pérez, J.L. Serrano, *Chem. Mater.*, **2006**, 18, 5437.

[6] J. Jiménez, A. Laguna, A.M. Molter, J.L. Serrano, J. Barberá, L. Oriol, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1029.

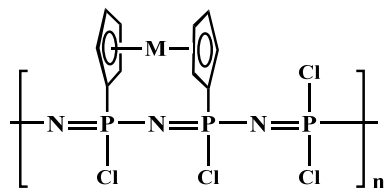
ejemplo, estas estructuras dendrímicas fosfaceno, algunas de ellas con grupos fotocromáticos, potencialmente útiles para el almacenaje de datos ópticos. [7, 8]



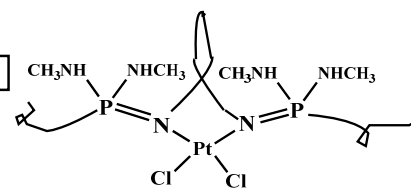
La gran versatilidad sintética de este sistema, ya sea en los ciclos o en los polímeros, permite también el diseño de una gran variedad de ligandos capaces de coordinarse a complejos metálicos para obtener así materiales con propiedades redox, magnéticas, ópticas, eléctricas, catalíticas o biomédicas, que son difíciles de obtener con otros polímeros más convencionales. En concreto, se conocen polimetalofofacenos con aplicaciones potenciales en todos estos campos mencionados. Como ejemplo de ello, el polifosfaceno mostrado en la figura 2 es activo como catalizador de hidroformilación, los recogidos en la figura 3 son ejemplos de semiconductores y el mostrado en la figura 4, con unidades dicloroplatino, tiene actividad antitumoral.



-Figura 2-



-Figura 3-



-Figura 4-

Este campo de los metalofosfacenos, sin embargo, ha sido muy poco estudiado hasta la fecha. En el caso de metales como oro, plata, paladio o platino, sólo se conoce algún ejemplo a nivel exploratorio, a pesar de las potenciales aplicaciones que podrían inducir estos metales en el ciclo o cadena fosfaceno. Nuestro grupo también ha contribuido a esta área y ha publicado el uso de ciclotrifosfacenos con grupos laterales oxipiridina y sus polímeros análogos para obtener metalofosfacenos de oro y plata, cíclicos y polímeros. [9] La pirólisis de estos nuevos metalofosfacenos dio materiales nanoestructurados cuya composición depende de la naturaleza del metal.

En la búsqueda de nuevas aplicaciones de este tipo de macromoléculas, nuestro grupo ha comenzado a explorar el uso de los fosfacenos para inmovilizar catalizadores. De una manera general, la inmovilización de catalizadores en macromoléculas, dendrimeros o polímeros, tiene

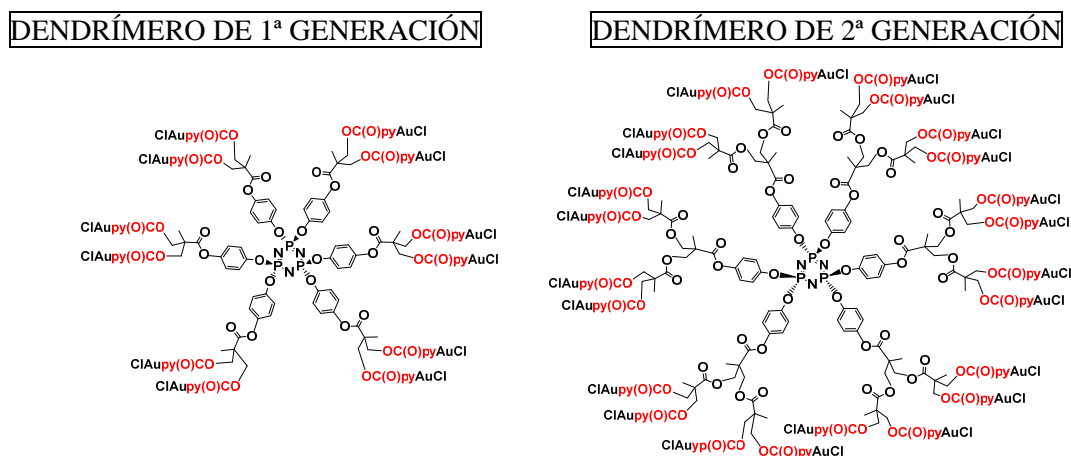
[7] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J. Barberá, L. Oriol, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 16801.

[8] J. Jiménez, I. Pintre, E. Gascón, C. Sánchez-Somolinos, R. Alcalá, E. Cavero, J. L. Serrano, L. Oriol, *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 1551.

[9] (a) J. Jiménez, A. Laguna, M. Benouazzane, J.A. Sanz, C. Díaz, M.L. Valenzuela, P.G. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 13509. (b) C. Díaz, M.L. Valenzuela, A. Laguna, V. Lavayen, J. Jiménez, L.A. Power, C. O'Dwyer, *Lagmuir*, **2010**, *26*, 10223.

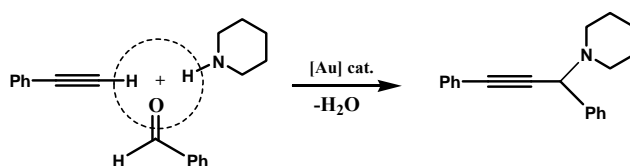
principalmente dos ventajas potenciales: la recuperación y reutilización del catalizador al final de la reacción, lo que es deseable por razones económicas y ecológicas y, en algunos casos el aumento de la actividad catalítica. [10] El uso de dendrímeros o polímeros solubles, como lo son la mayoría de los polifosfacenos, ha sido señalada también como otra ventaja importante, ya que podría combinar las ventajas de la catálisis homogénea y heterogénea. En esta línea, J.-P. Majoral y A.-M. Caminade han demostrado la utilidad que dendrímeros fosfaceno con grupos terminales N-dadores confieren, como ligandos, a cobre en arilaciones de nucleófilos [11] y, más recientemente, la de dendrímeros fosfaceno con grupos terminales fosfano en reacciones Suzuki. [10a]

Para este PFG, nos propusimos preparar y utilizar los fosfacenos mostrados en la siguiente figura 7, que son dendrímeros que tienen grupos piridina terminales coordinados a fragmentos cloruro oro (I) Au^ICl.



-Figura 5-

El objetivo de preparar dichos metalofosfacenos de oro(I) ha sido, no sólo cumplir con los objetivos docentes fundamentales enunciados al principio de este apartado sino también, probar su actividad catalítica en concreto en la reacción de acoplamiento aldehído-amina-alquino (“A³ coupling”) para la síntesis de propargilaminas (figura 6), con el objetivo adicional de comprobar la recuperación y reutilización del catalizador.



-Figura 6-

Las propargilaminas son intermedios sintéticos versátiles en síntesis orgánica y también son elementos estructurales importantes en productos naturales y en moléculas de fármacos terapéuticos. [12] Estos compuestos tradicionalmente han sido sintetizados mediante ataque

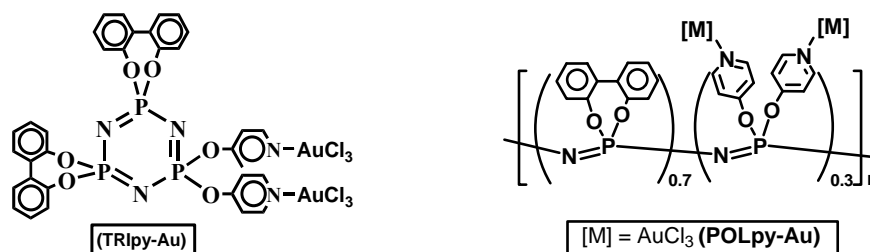
[10] (a) M. Keller, A. Hameau, G. Spataro, S. Ladeira, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, A. Ouali, *Green Chem.*, 2012, 14, 2807. (b) A.-M. Caminade, C.-O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot, *Dendrimers: Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, Wiley-VCH, Chichester, 2011.

[11] A. Ouali, R. Laurent, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, M. Taillefer, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 15990.

[12] (a) A. A. Boulton, B. A. Davis, D. A. Durden, L. E. Dyck, A. V. Juorio, X. M. Li, I. A. Paterson, P. H. Yu, *Drug Dev. Res.* 1997, 42, 150; (b) M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4999; (c) I. Naota, H. Takaya, S.I. Murahashi, *Chem. Rev.* 1998, 98, 2599.

nucleófilo de acetiluros de litio o reactivos de Grignard a iminas o sus derivados ^[13]. Sin embargo, estos reactivos deben ser usados en cantidades estequiométricas, son altamente sensibles a la humedad y requieren un estricto control de las condiciones de reacción. Frente a estas desventajas, se presenta, la reacción de acoplamiento de alquino, aldehído y amina, “A³ coupling”, como una alternativa para la síntesis de estos compuestos. Esta reacción requiere el uso de un catalizador. En los últimos años, el interés por la catálisis con compuestos de oro ha crecido de forma exponencial. ^[14] Y, precisamente, algunos de ellos son catalizadores eficaces para esta reacción de “A³ coupling”. ^[15] Sin embargo, en ninguno de los artículos publicados con catalizadores homogéneos de oro se ha estudiado la recuperación del catalizador y sólo en uno de ellos se ha estudiado su reutilización. ^[15f] De ahí, nuestro interés en este proceso.

Sólo muy recientemente, en nuestro laboratorio, se ha estudiado la actividad catalítica en esta reacción de los complejos de oro(III) mostrados en la figura 7, aunque los resultados no han sido publicados todavía. Estos compuestos, que son también derivados de fosfacenos (un trímero y un polímero), resultaron ser catalizadores muy eficaces en dicha reacción, en especial el polímero POLpy-Au, consiguiendo conversiones muy altas en condiciones incluso más suaves que las utilizadas en la bibliografía, y siendo además posible recuperar el catalizador simplemente mediante una reacción de precipitación. Este catalizador pudo reutilizarse durante al menos 4 veces, con poca pérdida en la conversión del proceso.



-Figura 7-

En este PFG pretendemos ampliar el estudio anterior, utilizando catalizadores de oro (I) inmovilizados en dendrímeros con un “core” (núcleo) ciclofosfaceno, en concreto los mostrados en la figura anterior 7.

A continuación, en el siguiente apartado II, recogemos los resultados obtenidos en este trabajo y su discusión. Las conclusiones se recogen en el apartado III y las condiciones concretas de obtención de los compuestos que se describen en esta memoria en el apartado IV (parte experimental). La instrumentación utilizada para la caracterización de los compuestos, los datos y los espectros de infrarrojo (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) se recogen en el anexo.

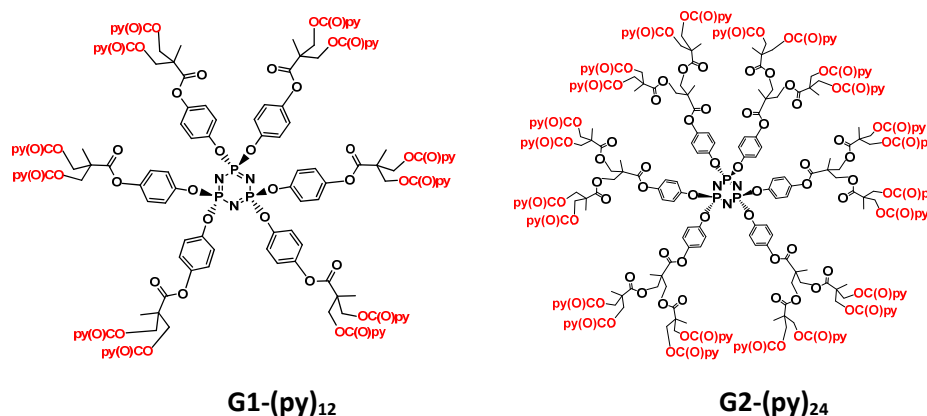
[13] (a) M. E. Jung, A. Huang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2659; (b) T. Murai, Y. Mutoh, Y. Ohta, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5968.

[14] (a) S.P. Nolan, *Nature* **2007**, 445,496. (b) A.S. K. Hashmi, *Gold Bulletin*, **2004**, 371, 51

[15] (a) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9548. (b) V.K.-Y. Lo, Y. Liu, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1529. (c) M. Kidwai, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Green Chem.* **2007**, 9, 742. (d) B. Huang, X. Yao, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1528. (e) X. Zhang, A. Corma, *Angew. Chem. Int.* **2008**, 47, 4358. (f) V.K.-Y. Lo, K.K.-Y. Kung, M.-K. Wong, C.-M. Che, *J. Organometal. Chem.* **2009**, 694, 583. (g) P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Rocas, L. Torre Fernández, S. García-Granada, F. López Ortiz, *Organometallics* **2009**, 28, 1739. (h) B.T Elie, C. Levine, I. Ubarretxena-Belandia, A. Varela-Ramírez, R. J. Aguilera, R. Ovalle, M. Contel *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3421. (i) K. Layek, R. Chakravarti, M.L. Kantam, H. Maheswaran, A. Vinu, *Green Chem.* **2011**, 13, 2878 (j) C. Wetzel, P.C. Kunz, I. Thiel, B. Spingler *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7863.

II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la consecución de los objetivos planteados ha sido necesario obtener los catalizadores que pretendemos utilizar y, por tanto, primero los dendrímeros fosfaceno de partida y, posteriormente, sus complejos de oro. Todos ellos han sido obtenidos para la realización de este trabajo, aunque ya habían sido sintetizados previamente en nuestro grupo, por lo que los métodos ya estaban optimizados ^{[16][17]}.



A continuación describimos brevemente la síntesis y caracterización de todos estos compuestos. Para su caracterización sólo hemos utilizado las técnicas más habituales (IR y RMN), puesto son conocidos en nuestro grupo.

II.1. Síntesis y caracterización de los dendrímeros de partida **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**.

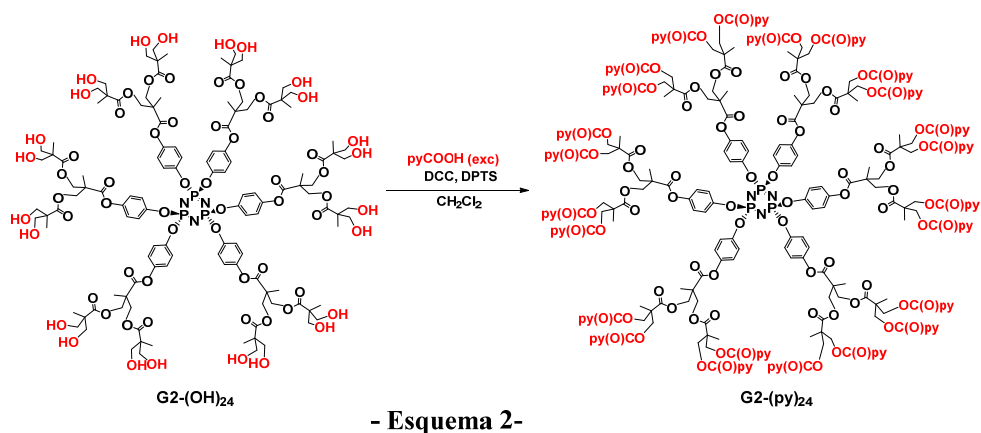
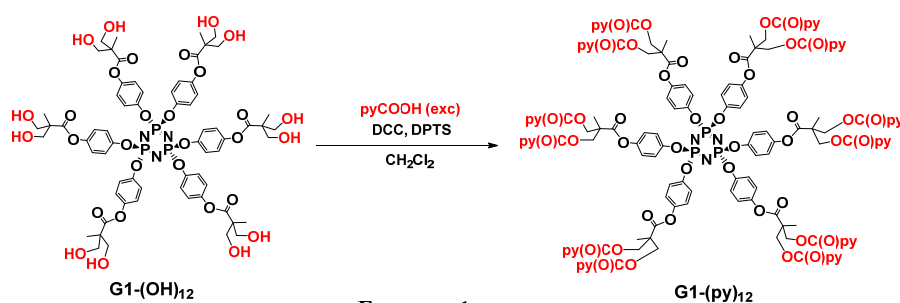
Los dendrímeros ciclofosfaceno funcionalizados con grupos piridina, de primera y segunda generación, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**, se han obtenido mediante las reacciones recogidas en los esquemas 1 y 2 ^[2] (ver página) a partir de los dendrímeros análogos funcionalizados con 12 o 24 grupos hidroxilo, **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄**, respectivamente, que, a su vez, se han preparado mediante la secuencia de reacciones indicadas en los esquemas 3 y 4. ^[1] (ver página)

Como puede observarse, en estos derivados el núcleo central (o “core”) es un ciclotrifosfaceno funcionalizado con seis grupos hidroxilo, el compuesto hexa(4-hidroxifenoxi)ciclotrifosfaceno (compuesto **G0-(OH)₆** en el esquema 3). La unidad repetitiva es el grupo 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carbonilo, que se acopla al fosfaceno como se recoge en dicho esquema 3: por reacción del ciclofosfaceno hidroxifuncionalizado, **G0-(OH)₆**, con exceso del anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico. Se obtiene así el fosfaceno **G1-(O₂Bn)₆**, cuya reacción con hidrógeno a aproximadamente 7 atmósferas, utilizando Pd como catalizador, permite eliminar los grupos protectores bencilo dando el nuevo ciclofosfaceno hidroxifuncionalizado **G1-(OH)₁₂** pero ahora con doce grupos -OH, en lugar de los seis que había en el producto de partida **G0-(OH)₆**. El dendrímero hidroxifuncionalizado de segunda generación **G2-(OH)₂₄**, con veinticuatro grupos -OH, se obtiene mediante una secuencia similar a la anteriormente descrita (esquema 4) pero utilizando ahora como producto de partida el dendrímero hidroxifuncionalizado de primera generación **G1-(OH)₁₂**.

[16] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J.Barberá, L. Oriol, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 16801.

[17] E. Gascón Jiménez. Tesis Doctoral en realización.

Cabe destacar, además, que el único fosfaceno comercial es el derivado clorado, hexaclorociclotrifosfaceno. En el esquema 5 recogemos la secuencia de reacción que nos ha permitido obtener el ciclofosfaceno funcionalizado con seis grupos hidroxilo utilizado como “core” (compuesto **G0-(OH)₆**)^[18]. Este derivado también ha sido obtenido para este trabajo, así como el anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico mediante el método descrito en la bibliografía^[19] y que recogemos también en el esquema 5. Las condiciones concretas de cada reacción, así como el método de aislamiento y purificación utilizado, se han recogido en la parte experimental de esta memoria.



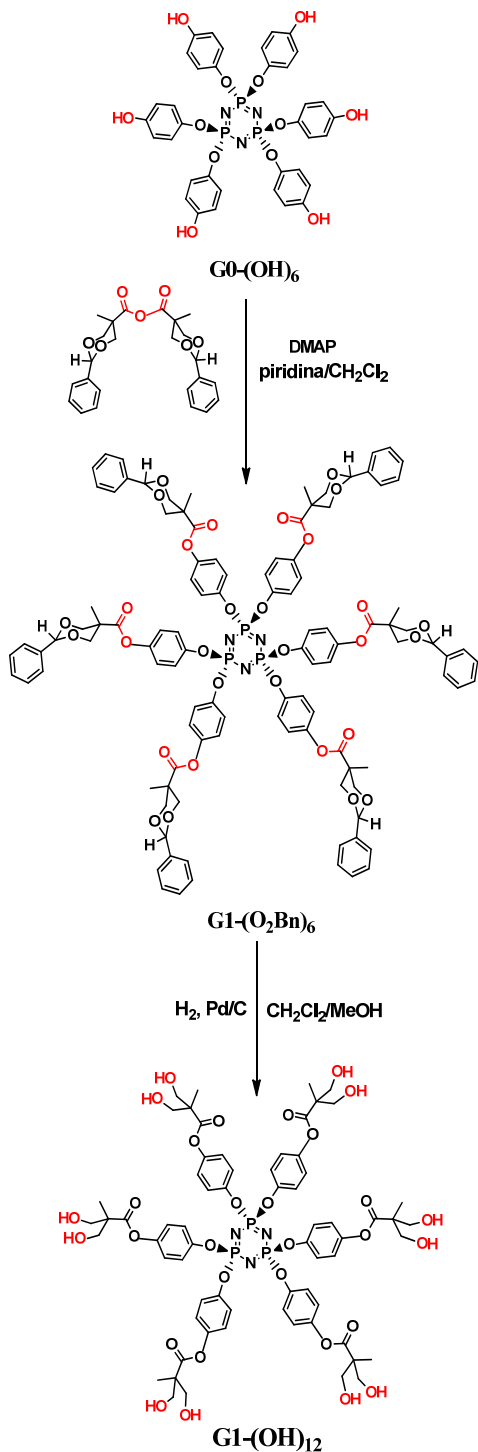
Todas las reacciones de obtención de los fosfacenos, **G0-(OH)₆**, **G1-(O₂Bn)₆**, **G1-(OH)₁₂**, **G2-(O₂Bn)₁₂**, **G2-(OH)₂₄**, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄** se monitorizan mediante RMN de ³¹P{¹H} y de ¹H de la muestra de reacción. Así, mientras las reacciones avanzan, el espectro de RMN de ³¹P{¹H} pasa de ser un singulete del producto de partida a una señal complicada de uno o varios sistemas de spin AX₂ o AB₂ a, finalmente, otro singulete del producto final, que aparece ligeramente desplazado en su posición de resonancia con respecto al inicial del producto de partida (ver tabla 1 en la página).

Para el seguimiento de las reacciones de obtención de los derivados hidroxilados, **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄**, es especialmente destacable el espectro de RMN de ¹H. Así, la desaparición de las señales correspondientes a los grupos bencilo en los espectros de RMN de ¹H de las muestras de reacción indica la completa conversión de **G1-(O₂Bn)₆** y **G2-(O₂Bn)₁₂** en **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄**, respectivamente. Para la obtención de estos fosfacenos hidroxifuncionalizados, **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄**, debe destacarse además que es necesaria la total eliminación de la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) y la piridina utilizadas en la obtención de los respectivos

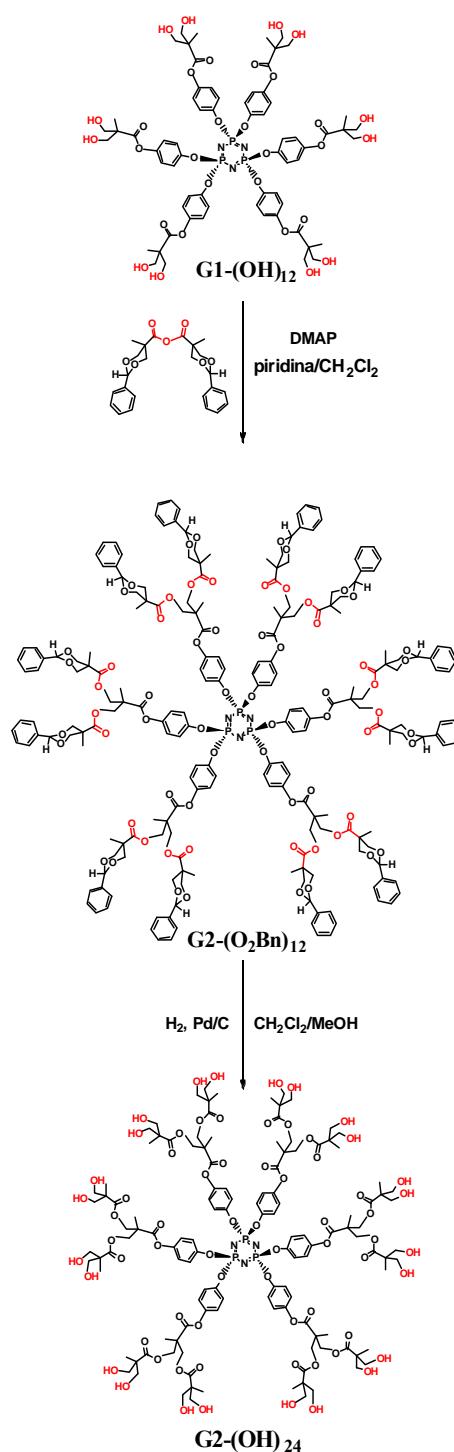
[18] J. Barberá, M. Bardají, J. Jiménez, A. Laguna, M.P. Martínez, L. Oriol, J.L. Serrano, I. Zaragoza, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8994.

[19] H. Ihre, O.L. Padilla de Jesús, J.M.J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5908.

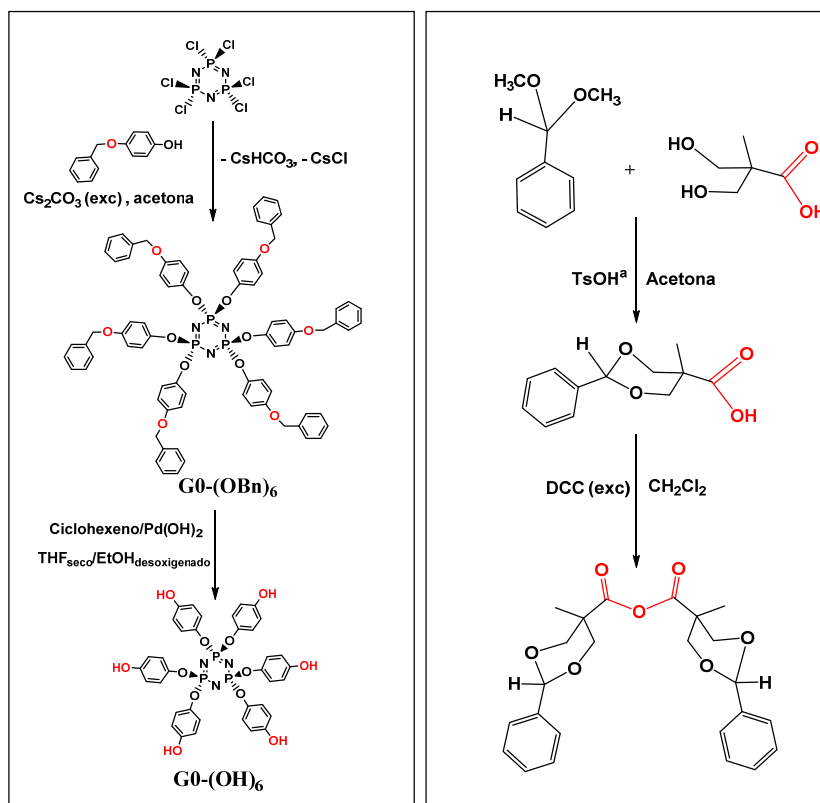
productos de partida, **G1-(O₂Bn)₆** y **G2-(O₂Bn)₁₂**, respectivamente. Una pequeña cantidad de dichos reactivos debe impurificar al catalizador, inhibiendo su actividad en el siguiente proceso de hidrogenación. Para la obtención de los derivados de piridina, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**, la diciclohexilcarbodiimida (DCC) debe añadirse a baja temperatura (0 °C) para activar el grupo ácido pyCOOH (ácido isonicotínico) y permitir la condensación con los fosfacenos hidroxifuncionalizados **G1-(OH)₁₂** y **G2-(OH)₂₄**



-Esquema 3-



-Esquema 4-



^a TsOH = ácido p-toluensulfónico, Cc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1

-Esquema 5-

Tabla 1. Datos espectroscópicos de RMN de ³¹P{¹H} de los ciclofosfacenos obtenidos.

COMPUESTO	δ(³¹ P)
N ₃ P ₃ Cl ₆	20.66 (s) ^a
G0-(OBn) ₆	10.10 (s) ^a / 10.98 (s) ^b
G0-(OH) ₆	11.00 (s) ^b
G1-(O ₂ Bn) ₆	10.24 (s) ^b
G1-(OH) ₁₂	10.44 (s) ^b
G1-(py) ₁₂	8.66 (s) ^a / 9.93 (s) ^b
G2-(O ₂ Bn) ₁₂	8.39 (s) ^a / 9.63 (s) ^b
G2-(OH) ₂₄	9.92 (s) ^b
G2-(py) ₂₄	7.96 (s) ^a / 9.35 (s) ^b

Valores en ppm utilizando los siguientes disolventes: ^a CDCl₃, ^b (CD₃)₂CO

Los datos espectroscópicos de IR y de RMN de ¹H de todos estos ciclofosfacenos obtenidos los recogemos en las tablas siguientes, 2 y 3. No se ha pretendido la asignación completa y detallada de todas y cada una de las bandas observadas en el IR, sino sólo aquellas más características. Para los derivados con los grupos terminales dadores piridina, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**, además de las señales incluidas en la tabla, son de especial relevancia las debidas a las frecuencias ν(C-C) y ν(C-N) del grupo OC₅H₄N, que aparecen a 1596 (w), 1561 (w) y 1407 (m)

cm⁻¹ (en posiciones similares a las observadas en derivados análogos que contienen estos grupos oxipiridina). [20, 21]

Para facilitar la comprensión de los datos de los espectros de RMN de ¹H recogidos en la tabla 3, a continuación mostramos el espectro del compuesto **G2-(O₂Bn)₁₂** (figura 1).

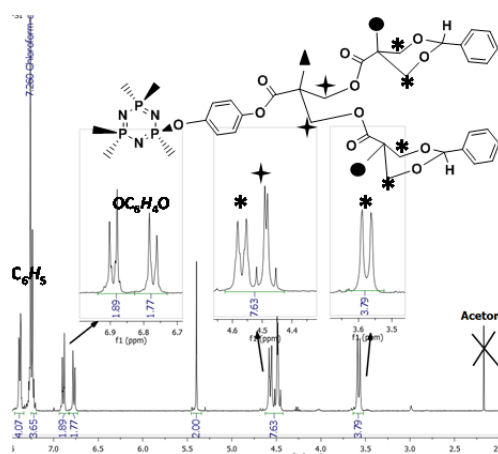


Figura 1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **G2-(O₂Bn)₁₂** en CDCl₃

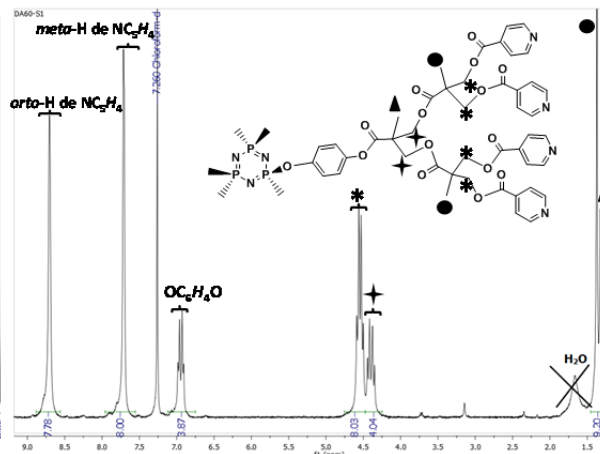


Figura 2. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **G2-(py)₂₄** en CDCl₃

Tabla 2. Datos espectroscópicos de IR de los compuestos **G0-(OBn)₆**, **G0-(OH)₆**, **G1-(O₂Bn)₆**, **G1-(OH)₁₂**, **G2-(O₂Bn)₁₂**, **G2-(OH)₂₄**, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**

COMPUESTO	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$	$\delta(\text{POC})$
G0-(OBn)₆	-----	-----	1215 (m) 1177 (s,br) 1164 (s,br)	1102 (m)	949 (s)
G0-(OH)₆	3252 (m,br)	-----	1221 (m) 1164 (s,br)	1096 (s)	947 (s)
G1-(O₂Bn)₆	-----	1752 (s)	1211 (m) 1158 (vs,br)	1087 (vs, br)	949 (vs,br)
G1-(OH)₁₂	3368 (m,br)	1749 (s) 1740 (s)	1205 (m) 1163 (s) 1147 (vs)	1096 (vs)	956 (vs)
G1-(py)₁₂	-----	1729 (s)	1210 (s) 1159 (vs)	1104 (vs)	951 (s)
G2-(O₂Bn)₁₂	-----	1736 (s)	1216 (m) 1156 (vs,br)	1090 (vs)	950 (vs,br)
G2-(OH)₂₄	3377 (m,br)	1725 (s,br)	1207 (m) 1158 (vs)	1107 (vs)	953 (vs,br)
G2-(py)₂₄	-----	1728 (s)	1212 (m) 1158 (s)	1108 (vs)	952 (m)

Valores medidos en cm⁻¹. Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.

[20] J. Jiménez, A. Laguna, M. Benouazzane, J.A. Sanz, C. Díaz, M.L. Valenzuela, P.G. Jones, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13509.

[21] G.A. Carriedo, L. Fernández-Catuxo, F.J. García-Alvárez, P. Gómez, P.A. González, *Macromolecules*, **1996**, *29*, 5320.

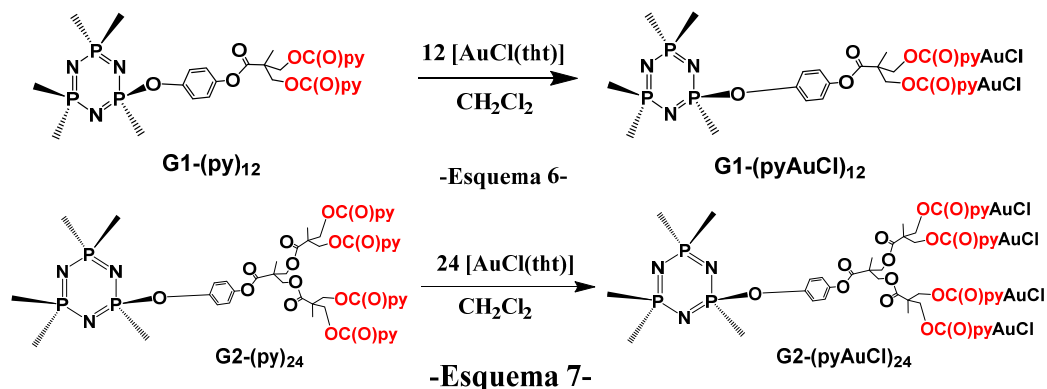
Para los dendrímeros **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**, además de las señales indicadas en la tabla 3, se observan las correspondientes a los protones orto y meta del grupo terminal oxipiridina, OC₅H₄N, que resuenan como un sistema de espín AA'BB' a 8.72 ("d", orto-H) y 7.75 ("d", meta-H) ppm para **G1-(py)₁₂** y a 8.70 (br; orto-H) y 7.71 (br; meta-H) ppm para **G2-(py)₂₄**, como puede observarse en la figura 2.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de RMN de ¹H de los compuestos G0-(OBn)₆, G0-(OH)₆, G1-(O₂Bn)₆, G1-(OH)₁₂, G2-(O₂Bn)₁₂, G2-(OH)₂₄, G1-(py)₁₂ y G2-(py)₂₄ en acetona deuterada. Valores en ppm.

COMP.	δ(C ₆ H ₅)	δ(OC ₆ H ₄ O)	δ(OH)	δ(CHPh)	δ(OCH ₂)	δ(CH ₃)
G0-(OBn)₆	7.45-7.42(m, 2H) 7.36-7.30(m, 3H)	6.88 ("d") y 6.86 ("d") Sistema AB, ³ J(H,H)= 9.8 Hz, 4H	-----	5.07 (s, 2H)	-----	-----
G0-(OH)₆	-----	6.89 y 6.87 Sistema AB, ³ J(H,H)= 9.8 Hz, 4H	8.32 (s, 1H)	-----	-----	-----
G1-(O₂Bn)₆^b	7.47-7.44(m, 2H) 7.36-7.32(m, 3H)	7.11 ("d") y 7.02 ("d") Sistema AB, ³ J(H,H)= 9.0 Hz, 4H	-----	5.57 (s, 1H)	4.65 ("d") y 3.81 ("d") Sistema AB ² J(H,H)= 11.2 Hz, 4H	1.16 (s, 3H)
G1-(OH)₁₂	-----	7.08 ("d") y 6.91 ("d") Sistema AB, ³ J(H,H)= 8.8 Hz, 4H	4.16 ("t") ³ J(H,H)= 4.6 Hz, 2H	-----	3.91 y 3.79 Sistema ABX, ² J(H,H)= 10.4 Hz, ³ J(H,H)= 4.6 Hz, 4H	1.33 (s, 3H)
G1-(py)₁₂	-----	7.08 y 6.92 Sistema AB, ³ J(H,H)= 9.0 Hz, 4H	-----	-----	4.83 y 4.81, Sist AB, ² J(H,H)=11.2 Hz, 4H;	1.67 (s, 3H)
G2-(O₂Bn)₁₂	7.41-7.39(m, 4H) 7.30-7.24(m, 6H)	7.05 ("d") y 6.79 ("d") Sistema AB, ³ J(H,H)= 8.8 Hz, 4H	-----	5.50 (s, 2H)	4.55 ("d") y 3.71 ("d") Sistema AB, ² J(H,H)= 12.0 Hz, 8H 4.55 ("d") y 4.51("d") Sistema AB, ² J(H,H)= 11.2 Hz, 4H	1.47 (s, 3H) 0.96 (s, 6H)
G2-(OH)₂₄	-----	7.18 ("d") y 7.03 ("d") Sistema AB, ³ J(H,H)= 9.2 Hz, 4H	3.96 ("t") ³ J(H,H) =5.2Hz, 4H	-----	4.48 y 4.41, Sist AB, ² J(H,H)= 10.8 Hz, 4H 3.74 y 3.65, Sist ABX, ² J(H,H)= 10.6 Hz; ³ J(H,H)= 5.2 Hz; 8H	1.49 (s, 3H) 1.16 (s, 6H)
G2-(py)₂₄	-----	7.08 y 7.01 Sistema AB, ³ J(H,H)= 9.0 Hz; 4H	-----	-----	4.64 y 4.63, Sist AB, ² J(H,H)= 12.0 Hz; 8H 4.51 (br), Sist. AB; 4H	1.45 (s, 6H) 1.41 (s, 3H)

II.2 Síntesis y caracterización de los catalizadores utilizados $G1-(pyAuCl)_{12}$ y $G2-(pyAuCl)_{24}$

Los nuevos catalizadores $G1-(pyAuCl)_{12}$ y $G2-(pyAuCl)_{24}$ se han obtenido mediante las reacciones recogidas en los esquemas 6 y 7, utilizando $[AuCl(tht)]$ (tht= tetrahidrotiofeno, SC_4H_8)^[22].



La coordinación del metal al fosfaceno se observa ya claramente en los espectros de IR de estos compuestos, de forma que la zona correspondiente a las frecuencias $\nu(CC)$ y $\nu(CN)$ del grupo OC_5H_4N de los dendrímeros de partida $G1-(py)_{12}$ o $G2-(py)_{24}$ (que mostraba bandas a 1596 (w), 1561 (w) y 1407 (m) cm^{-1}) se modifica sustancialmente, apareciendo una nueva banda a 1622 (w) cm^{-1} . Esta misma variación ha sido observada en el espectro de IR de otros metalofosfacenos en los que el mismo grupo oxipiridina está coordinado a $W(CO)_5$ ^[23] o a otros complejos de oro o plata publicados por nuestro grupo de investigación.^[24]

Los espectros IR muestran también las absorciones debidas a los otros grupos presentes en los complejos, como la banda debida a la frecuencia $\nu(Au-Cl)$ que se observa en los nuevos complejos a aprox. 347 cm^{-1} (frente a 329 cm^{-1} en el complejo de oro de partida $[AuCl(tht)]$).^[25] Las bandas asignables a los enlaces P-N y P-OC varían poco con respecto al fosfaceno de partida. Todas ellas se han recogido en la parte experimental de esta memoria.

Los espectros de RMN de 1H y $^{31}P\{^1H\}$ en disolución, en comparación con los de los productos de partida, son también consistentes con la coordinación de los fragmentos metálicos a todos los grupos terminales piridina de los dendrímeros. Así, en el espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ se observa una única señal singulete, que indica la equivalencia química de todos los fósforos y, por tanto, de todos los grupos laterales del dendrímero y en el espectro de RMN de 1H se observan las señales correspondientes a un único grupo lateral y, por tanto, a un único tipo de grupos piridina. Además, aunque no se recoge en esta memoria, porque los

[22] El ligando tetrahidrotiofeno (tht) es lábil y se desplaza fácilmente de la esfera de coordinación del oro(I) incluso con ligandos N-dadores como los grupos piridina terminales de los dendrímeros $G1-(py)_{12}$ y $G2-(py)_{24}$.

[23] G.A. Carriedo, F.J. García Alonso, J.L. García Álvarez, C. Díaz, M.L. Valenzuela, *Polyhedron*, **2002**, *21*, 2587.

[24] J. Jiménez, A. Laguna, M. Benouazzane, J.A. Sanz, C. Díaz, M.L. Valenzuela, P.G. Jones, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13509.

[25] La presencia del complejo de oro de partida, $[AuCl(tht)]$, en la mezcla final de la reacción puede detectarse claramente en el espectro IR del sólido obtenido (por la presencia de la banda $\nu(Au-Cl)$) y en el espectro de RMN de 1H de la disolución, cuando en la síntesis se utiliza un exceso del complejo de oro de partida sobre el estequiométrico. En ese caso, dicho exceso puede eliminarse lavando la mezcla con cloroformo (los dendrímeros son prácticamente insolubles, a diferencia del complejo de oro de partida $[AuCl(tht)]$ que es muy soluble).

compuestos ya habían sido preparados en nuestro grupo, los análisis elementales también se corresponden con la coordinación del oro a todos los grupos piridina terminales.

En la siguiente figura 3, hemos recogido el espectro de RMN de ^1H del compuesto **G2-(pyAuCl)₂₄**, con indicación de cada una de las señales observadas para facilitar la comprensión de todos los datos de caracterización recogidos en la parte experimental de esta memoria. Y en la siguiente **tabla 4** se muestran los datos de ambos complejos en comparación con los dendrímeros-piridina de partida.

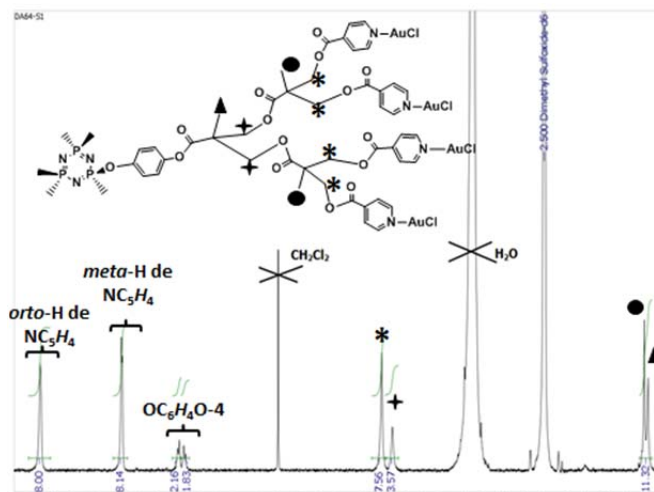


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **G2-(pyAuCl)₂₄** en DMSO

Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN de los complejos de oro y sus derivados de partida, G1-(py)₁₂ y G2-(py)₂₄

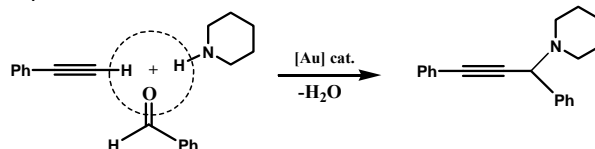
Valores en ppm utilizando los siguientes disolventes: ^aCDCl₃, ^b(CD₃)₂CO, ^c(CD₃)₂SO (DMSO). Los complejos

COMP.	$\delta(\text{OC}_5\text{H}_4\text{N})$	$\delta(\text{OC}_6\text{H}_4\text{O})$	$\delta(\text{OCH}_2)$	$\delta(\text{CH}_3)$	$\delta(^{31}\text{P})$
G1-(py)₁₂ ^a	8.72 (<i>o</i> -H), 7.75 (<i>m</i> -H)	6.89 y 6.86	4.73 / 4.69	1.57	8.66
G1-(py)₁₂ ^b	8.73 (<i>o</i> -H), 7.83 (<i>m</i> -H)	7.08 (<i>d</i>) y 6.92 (<i>d</i>)	4.83 / 4.81	1.67	9.93
G1-(pyAuCl)₁₂ ^c	8.70 (<i>o</i> -H), 7.75 (<i>m</i> -H)	6.99 (<i>d</i>) y 6.85 (<i>d</i>)	4.69 (<i>br</i>)	1.52	9.09
G2-(py)₂₄ ^a	8.70 (<i>o</i> -H), 7.71 (<i>m</i> -H)	6.97 y 6.92	4.57 / 4.52 4.43 / 4.37	1.37 1.32	7.96
G2-(py)₂₄ ^b	8.69 (<i>o</i> -H), 7.76 (<i>m</i> -H)	7.08 y 7.01	4.64 / 4.63 4.51 (<i>br</i>)	1.45 1.41	9.35
G2-(pyAuCl)₂₄ ^c	8.64 (<i>o</i> -H), 7.65 (<i>m</i> -H)	6.96 (<i>d</i>) y 6.89 (<i>d</i>)	4.48 (<i>br</i>) 4.36 (<i>br</i>)	1.28 1.23	8.44

de oro, **G1-(pyAuCl)₁₂** y **G2-(pyAuCl)₂₄** sólo son muy solubles en DMSO.

II.3. Actividad catalítica de los metalodendrimeros G1-(pyAuCl)₁₂ y G2-(pyAuCl)₂₄

Los complejos **G1-(pyAuCl)₁₂** y **G2-(pyAuCl)₂₄** han sido testeados como catalizadores en la reacción de acoplamiento aldehído-amina-alquino (“A³ coupling”) para la preparación de propargilaminas (figura 4).



-Figura 4-

Para esta reacción, activación de acetilenos para el posterior ataque nucleófilo a iminas o iones imonio para dar propargilaminas, se conocen en la bibliografía catalizadores de iridio,^[26] indio,^[27] cinc,^[28] cobre^[29] y plata^[30]. En los últimos años, el interés por la catálisis con complejos de oro ha crecido de forma exponencial.^[31] Y, precisamente, algunos de ellos son también catalizadores eficaces para esta reacción de “A³ coupling”. Li y colaboradores fueron los primeros en publicar el uso de un catalizador de oro (AuCl₃ o AuBr₃) para esta reacción en 2003, con ventajas destacables frente a los más eficientes catalizadores de cobre. Entre ellas que con aquellos la reacción estaba limitada a iminas procedentes de aminas y aldehídos aromáticos. Con oro, sin embargo, la reacción puede aplicarse a derivados alifáticos, aunque las conversiones siguen siendo mayores para aldehídos aromáticos.^[32a] Desde entonces, se han publicado varios artículos más con complejos de oro.^[17b-f] En la **tabla 5** siguiente se recogen las especies que han dado los mejores resultados, junto con las condiciones utilizadas. Entre dichas especies predominan los complejos de oro (III) utilizados como catalizadores homogéneos, aunque recientemente se han utilizado también catalizadores heterogéneos (nanopartículas de oro soportadas).^[17c, 17e, 17i]

En ninguno de los artículos publicados con catalizadores homogéneos de oro se ha estudiado la recuperación del catalizador y sólo en uno de ellos se ha estudiado su reutilización.^[17f] De ahí, nuestro interés en este proceso. Hemos de indicar que, además, en todos los casos en los

[26] (a) C. Fischer, E.M. Carreira, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4319. (b) S. Sakaguchi, T. Mizuta, M. Furuwan, T. Kubo, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2004**, 1638.

[27] N. Sakai, M. Hirasawa, T. Konakahara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4171.

[28] (a) L. Zani, T. Eichhorn, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587. (b) E. Ramu, R. Varala, N. Sreelatha, S.R. Adapa, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7184. (c) M.L. Kantam, V. Balasubrahmanyam, K.B.S. Kumar, G.T. Veankanna, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7019.

[29] (a) Y. Yamamoto, H. Hayashi, T. Saigoku, H. Nishiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804 (b) N.E. Leadbeater, H.M. Torenius, H. Tye, *Mol. Divers.* **2007**, *7*, 135 (c) N. Gommermann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4380. (d) M. Kidwai, V. Bansal, N. Kumar Mishra, A. Kumar, S. Mozumdar, *Synlett* **2007**, 1581. Ver también referencias dentro.

[30] (a) X. Yao, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4395; (b) K.M. Reddy, N.S. Babu, I. Suryanarayana, P.S. Sai Prasad, N. Lingaiah, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7563 y referencias dentro.

[31] (a) S.P. Nolan, *Nature* **2007**, *445*, 496. (b) A.S. K. Hashmi, *Gold Bulletin*, **2004**, *371*, 51

[32] (a) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9548. (b) V.K.-Y. Lo, Y. Liu, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529. (c) M. Kidwai, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Green Chem.* **2007**, *9*, 742. (d) B. Huang, X. Yao, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1528. (e) X. Zhang, A. Corma, *Angew. Chem. Int.* **2008**, *47*, 4358. (f) V.K.-Y. Lo, K.K.-Y. Kung, M.-K. Wong, C.-M. Che, *J. Organometal. Chem.* **2009**, *694*, 583. (g) P. Oña-Burgos, I. Fernández, L. Rocés, L. Torre Fernández, S. García-Granada, F. López Ortiz, *Organometallics* **2009**, *28*, 1739. (h) B.T. Elie, C. Levine, I. Ubarretxena-Belandia, A. Varela-Ramírez, R. J. Aguilera, R. Ovalle, M. Contel *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3421. (i) K. Layek, R. Chakravarti, M.L. Kantam, H. Maheswaran, A. Vinu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2878 (j) C. Wetzel, P.C. Kunz, I. Thiel, B. Spingler *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 7863.

que se utilizan catalizadores de oro (homogéneos o heterogéneos) el mecanismo que se ha propuesto es el que se recoge en la **figura 5**, vía un intermedio del tipo (Au-C≡C-R). Este intermedio propuesto es un alquinil complejo de oro(I), por lo que en las reacciones en las que se utiliza un catalizador de oro(III) se propone un paso previo de reducción de oro(III) a oro(I). En ningún caso publicado, sin embargo, se ha detectado o aislado dicho intermedio.

Tabla 5. Especies de oro utilizadas como catalizadores eficaces en la reacción "A³ coupling".

CATALIZADOR	mol% [M]	Disolvente	T (°C)	t (h)	Conv (%) ^a	Ref.
AuCl o AuCl ₃	1	H ₂ O	100	12	99	[17a]
AuBr ₃	1	H ₂ O	100	5.5	100	[17a]
1a R = H	1	H ₂ O	40	24	99	[17b] y [17f]
Au-np (18±2nm)	10	CH ₃ CN	75-80	12	91	[17c]
Au-np/CeO ₂	0.127	H ₂ O	100	6	100	[17e]
17	3	CH ₃ CN	60	6	>99	[17g]
AuCl(PR ₃)	5	H ₂ O	40	42	100	[17h]
PR ₃ =	5	H ₂ O	40	42	100	[17h]
Au-np/MgO	0.236	Tolueno	100	24	96	[17i]

^a Determinada por análisis de RMN de ¹H de la mezcla de reacción basada en la conversión de aldehído

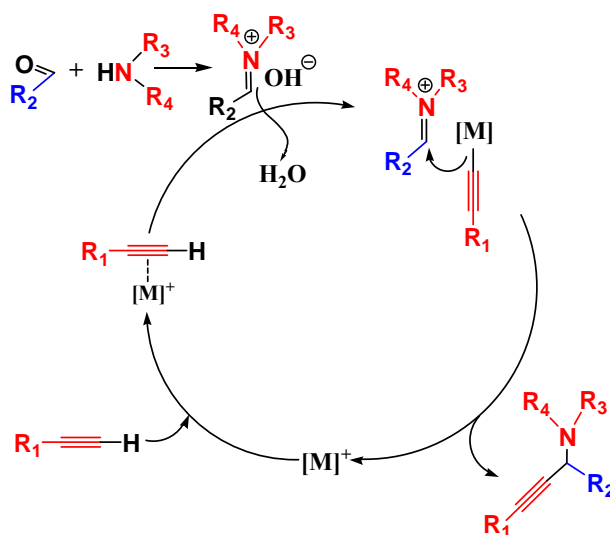


Figura 5. Mecanismo propuesto en la reacción A³ coupling

Como se ha indicado en la introducción, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la actividad catalítica de algunos complejos de oro en la reacción "A³ coupling" de benzaldehído, piperidina y fenilacetileno (relación molar utilizada 1:1,1:1,5, respectivamente). Los catalizadores utilizados fueron metalofosfacenos de oro, el polímero (POLpy-Au) y el trímero (TRlpy-Au) cuya fórmula está indicada en la introducción. Éstos resultaron ser muy eficaces,

sobre todo el polímero (**POLpy-Au**), dando conversiones más altas que las utilizadas en la bibliografía en condiciones más suaves, y siendo posible además recuperar el catalizador y reutilizarlo durante al menos 4 veces, con poca pérdida en la conversión. En la tabla 6 se muestran estos datos, junto con las condiciones utilizadas. En esta misma tabla recogemos, además, los resultados obtenidos por nosotros en este trabajo para la misma reacción “A³ coupling” con los catalizadores **G1-(pyAuCl)₁₂** y **G2-(pyAuCl)₂₄**. Las condiciones que han dado los mejores resultados, y que se muestran también en dicha tabla, son las mismas que en el trabajo mencionado con **POLpy-Au** y **TRlpy-Au**.

Tabla 6. Resultados obtenidos en la reacción “A³ coupling” con los catalizadores TRlpy-Au y POLpy-Au.

CATALIZADOR	mol% [M]	Disolvente	T (°C)	t (h)	Conv (%)	Observaciones
(1) POLpy-Au	3	H ₂ O	60	6	98	Descomposición No se recupera el catalizador
(2) POLpy-Au	3	CH ₃ CN	82	3	93	
(3) TRlpy-Au	3	CH ₃ CN	82	3	80	
(4) G1-(pyAuCl)₁₂	3	CH ₃ CN	82	3	96	
(5) G2-(pyAuCl)₂₄	3	CH ₃ CN	82	3	98	
(6) K[AuCl₄]	3	CH ₃ CN	82	3	89	
(7) [AuCl(tht)]	3	CH ₃ CN	82	3	90	Descomposición
(8) [Au(C≡CPh)(piperidina)]	3	CH ₃ CN	82	3	78	

Como se hace en la bibliografía, la conversión se calculó mediante la integración de las señales de la propargilamina, respecto al benzaldehído sin reaccionar, en el RMN de ¹H de la mezcla de reacción antes de aislarla. En todos los casos las reacciones son muy limpias y no se observa ninguna especie intermedia. En [la página](#) del anexo 2 se recoge a modo de ejemplo el RMN de ¹H de una de las mezclas de reacción (aquella mostrada en la entrada (4) de la tabla anterior).

Por comparación con los datos bibliográficos mostrados en la tabla anterior 5, se demuestra que nuestros metalodendrimeros (entradas 4 y 5 en la tabla 6) son catalizadores muy eficaces en esta reacción, dando conversiones muy altas en condiciones incluso más suaves que las utilizadas en la bibliografía y mayores, también, que con los catalizadores **POLpy-Au** y **TRlpy-Au** utilizados recientemente en nuestro grupo (entradas 2 y 3 en la tabla 6).

Como ocurrió con los catalizadores **POLpy-Au** y **TRlpy-Au**, en nuestro caso también ha sido posible recuperar el complejo metálico. Por evaporación del disolvente acetonitrilo y adición de éter dietílico precipita un sólido que se trata de una mezcla del ligando fosfaceno (**G1-(py)₁₂** o **G2-(py)₂₄**) y [Au(C≡C-Ph)(piperidina)]. En la disolución de éter quedan los reactivos en exceso y el producto final de la reacción (la propargilamina). El derivado [Au(C≡C-Ph)(piperidina)] fue detectado y aislado ya en las reacciones llevadas a cabo anteriormente en nuestro grupo con el catalizador **POLpy-Au**, lo que permitió confirmar el mecanismo de reacción propuesto en la bibliografía, que vuelve a confirmarse por tanto con el uso de nuestros catalizadores.

Como se recoge en la tabla anterior 6, también se ha realizado la misma reacción utilizando como catalizadores los complejos de Au(III) y Au(I), K[AuCl₄] y [AuCl(tht)],

respectivamente, y con la especie de Au(I) catalíticamente activa detectada, $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph})(\text{piperidina})]$. En el caso del derivado $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (tht= tetrahidrotiofeno) se observó descomposición a oro metálico y no fue posible recuperar prácticamente nada del complejo metálico. Con $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ y $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph})(\text{piperidina})]$ no se observó descomposición a oro metálico en las condiciones indicadas, pero la conversión fue menor que utilizando nuestros metalofosfacenos.

Nosotros hemos estudiado también la reutilización de ambos catalizadores en esta reacción, utilizando las mismas condiciones anteriores. Los experimentos se llevaron a cabo de la misma forma recogida en la bibliografía (ver por ejemplo la referencia 17f): “Después de 3 h, la conversión se determinó por análisis de RMN de ^1H de la mezcla de reacción. Posteriormente, se añadió a la mezcla una porción adicional de los reactivos de partida y, entonces, la reacción continuó durante otras 3 h. El proceso se repitió 4 veces con los resultados que se recogen en la tabla siguiente”. La reacción continuó siendo limpia sin formación de ningún producto adicional.

Tabla 7. Resultados obtenidos (% conversión) en la reacción “A³ coupling” con los catalizadores G1- $(\text{pyAuCl})_{12}$ y G2- $(\text{pyAuCl})_{24}$, en comparación con POLpy-Au y $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph})(\text{piperidina})]$.

CICLO	1	2	3	4
POLpy-Au	93	90	60	65
G1- $(\text{pyAuCl})_{12}$	96	86	89	78
G2- $(\text{pyAuCl})_{24}$	98	98	70	70
$[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph})(\text{piperidina})]$	78	77	79	75

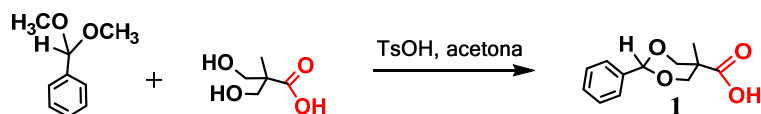
Condiciones de reacción utilizadas: 1mmol de benzaldehido, 1,1 mmol de piperidina, 1.5 mmol de fenilacetileno, 1 mL de acetonitrilo desoxigenado, 82 °C, 3h..

III. CONCLUSIONES

1. Los dendrímeros con grupos terminales piridina, **G1-(py)₁₂** y **G2-(py)₂₄**, han mostrado ser ligandos adecuados para coordinarse a oro(I). Los datos de caracterización de los compuestos obtenidos son consistentes con la coordinación de los fragmentos metálicos (AuCl) a todos los grupos terminales piridina de los dendrímeros.
2. Los metalodendrímeros de oro(I), **G1-(pyAuCl)₁₂** y **G2-(pyAuCl)₂₄**, han resultado ser catalizadores muy eficaces en la reacción “A³ coupling” de benzaldehído, piperidina y fenilacetileno, dando conversiones muy altas (>96%) en condiciones más suaves que las utilizadas en la bibliografía. Las conversiones obtenidas han sido también mayores que con los catalizadores de oro(III), **POLpy-Au** y **TRIPy-Au**, utilizados recientemente en nuestro grupo de investigación.
3. De la mezcla obtenida en dicha reacción “A³ coupling” es posible recuperar el complejo metálico, mediante una simple reacción de precipitación, aunque no en la forma inicial en la que se ha introducido en la reacción sino como una mezcla del ligando dendrímero, **G1-(py)₁₂** o **G2-(py)₂₄**, y [Au(C≡C-Ph)(piperidina)]. La detección de éste último derivado [Au(C≡C-Ph)(piperidina)] confirma el mecanismo de reacción propuesto en la bibliografía.
4. Para la misma reacción de “A³ coupling” se han probado también otros catalizadores de oro como K[AuCl₄], [AuCl(tht)] y la especie de Au(I) catalíticamente activa detectada, [Au(C≡C-Ph)(piperidina)]. En el caso del derivado [AuCl(tht)] (tht= tetrahidrotiofeno) se observó descomposición a oro metálico y no fue posible recuperar el complejo metálico. Con K[AuCl₄] y [Au(C≡C-Ph)(piperidina)] no se observó descomposición a oro metálico en las condiciones indicadas, pero la conversión fue menor que utilizando nuestros metalofosfacenos.
5. Ambos catalizadores macromoleculares, **G1-(pyAuCl)₁₂** y **G2-(pyAuCl)₂₄**, no sólo pueden recuperarse del medio de reacción, sino que también pueden reutilizarse durante al menos 4 ciclos, manteniéndose una conversión alta en el proceso, a diferencia de otros derivados de menor masa molecular.

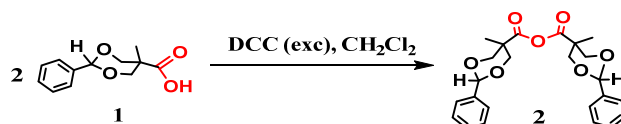
IV. PARTE EXPERIMENTAL: SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

Síntesis de ácido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (**1**): ^[33]



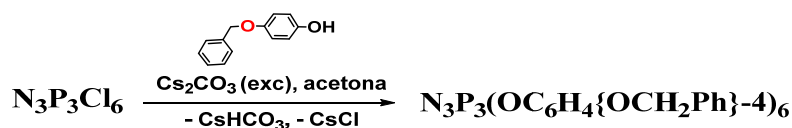
A una suspensión de ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (35 mmol, 98 %, 4.790 g) en 35 mL de acetona seca, se añade (dimetoximetil)benceno (52.5 mmol, $d = 1.014$ g/mL, 99 %, 8 mL) y ácido 4-toluensulfónico monohidrato ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.73 mmol, 98 %, 0.340 g). Tras la adición, la mezcla se clarifica, observándose la paulatina precipitación de un sólido blanco, y se mantiene bajo agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se mantiene en el frigorífico durante aprox. 8 horas y, posteriormente, el sólido precipitado del compuesto deseado **1** se filtra y se lava con acetona fría (3 x 3 mL). Se obtiene así **1** como un sólido blanco cristalino: 4.694 g (59.2%).

Síntesis del anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (**2**): ^[1]



A una suspensión de ácido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (**1**, 20 mmol, 4.440 g,) en 35 mL de CH_2Cl_2 seco se añade, bajo atmósfera inerte, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC; 11 mmol, 10% exceso, 2.270 g). La mezcla se mantiene bajo agitación magnética durante aprox. 12 h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Al cabo de ese tiempo, el precipitado formado de *N,N'*-diciclohexilurea (DCU) se filtra y lava con CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). El filtrado incoloro se concentra hasta unos 5 mL y por adición de 30 mL de hexano precipita el compuesto deseado **2** como un sólido blanco, que se filtra y lava con hexano (3 x 2 mL) y se seca en la estufa de vacío a 40°C durante 24 h: 4.166 g (97.7%).

Síntesis de $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{OC}_6\text{H}_4\{\text{OCH}_2\text{Ph}\}-4)_6]$ $[\text{GO}-(\text{OBn})_6]$ ^[34]



A una disolución de $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6]$ (1 mmol, 348 mg) en 50 mL de acetona seca se le añade 4-benciloxifenol ($4-(\text{BnO})\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, 6.60 mmol, 10 % exceso, 1.322 g) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3 , 9.94 mmol, 3.238 g). La mezcla se mantiene bajo argón con agitación magnética y a reflujo hasta la sustitución completa de los cloros en el producto de partida (aprox. 12 horas), lo que se comprueba por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción. Al cabo de ese tiempo, la mezcla se lleva a sequedad y se añaden 30 mL de CH_2Cl_2 . Los sólidos iónicos se filtran y lavan con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) y la disolución resultante se evapora a sequedad. Por adición de 30 mL de

^[33] H. Ihre, O.L. Padilla De Jesús, J.M.J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5908-5917

^[34] J. Barberá, M. Bardají, J. Jiménez, A. Laguna, M.P. Martínez, L. Oriol, J.L. Serrano, I. Zaragozano, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8994 - 9002.

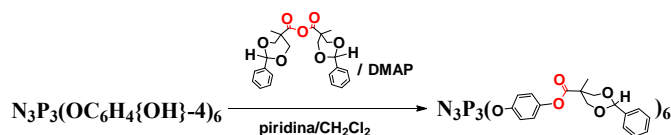
etanol precipita el compuesto deseado **G0-(OBn)₆** como un sólido blanco: 1.233 g (92.7%). El exceso de nucleófilo utilizado es soluble en etanol.

Síntesis de **[N₃P₃(OC₆H₄{OH}-4)₆] [G0-(OH)₆]** [Error! Marcador no definido.]



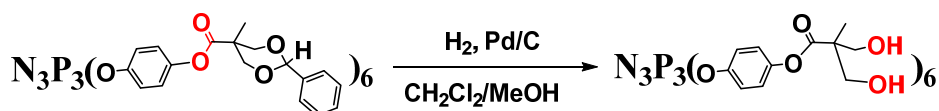
A una disolución de **[N₃P₃(OC₆H₄{OCH₂Ph}-4)₆] (G0-(OBn)₆**, 1 mmol, 1.328 g) en THF seco (10 mL) se añade ciclohexeno (6 mL), Pd(OH)₂ (1.02 mmol, 20 % peso en carbón, 0.400 g) y etanol desoxigenado (6 mL), y la mezcla se mantiene a reflujo durante aprox. 1 hora hasta que la reacción ha sido completa. Esto último se comprueba mediante RMN de ¹H. La mezcla de reacción se filtra sobre tierra de diatomeas (para separar el Pd(OH)₂) y se lava con EtOH (3 x 5 mL), donde el producto es soluble. La disolución incolora resultante se lleva a sequedad. Por adición de diclorometano (20 mL) se obtiene el compuesto deseado **G0-(OH)₆** como un sólido blanco: 0.697 g. (88.4 %).

Síntesis de **G1-(O₂Bn)₆** [35]



A una suspensión de **[N₃P₃(OC₆H₄{OH}-4)₆] (G0-(OH)₆**, 0.45 mmol, 355 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (0.90 mmol, 99%, 111 mg) en 4 mL de CH₂Cl₂ seco y 4 mL de piridina, se añade anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (4.32 mmol, 1.842 g). La mezcla de reacción se mantiene bajo fuerte agitación y bajo atmósfera inerte hasta la completa conversión que se detecta mediante RMN de ³¹P{¹H} (aproximadamente un día). Transcurrido este tiempo, se añaden 2 mL de una mezcla H₂O/piridina (1:1) y se deja bajo agitación 12 horas. Después se adicionan 100 mL de CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con 2 x 40 mL de una disolución acuosa de NaHSO₄ 1M, 2 x 40 mL de una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 10% y, por último, con 1 x 40 mL de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica (incolora) se seca con Na₂SO₄ anhidro. La disolución resultante se lleva a sequedad, obteniendo el producto deseado **G1-(O₂Bn)₆** como un sólido blanco: (822 mg, 90.7%).

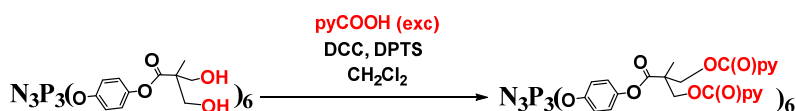
Síntesis de **G1-(OH)₁₂** [Error! Marcador no definido.]



A una disolución de **G1-(O₂Bn)₆** (0.4 mmol, 806 mg) en 4 mL de una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (1:1) se añaden 400 mg de Pd/C (5%). La mezcla se introduce en un hidrogenador a presión en el que se mantiene aproximadamente 12 horas a 7 atmósferas y bajo agitación magnética. Transcurrido este tiempo la mezcla se filtra sobre tierras diatomeas y se lava con cuidado con MeOH (4 x 10 mL) y acetona (3 x 5 mL). La disolución resultante se evapora a sequedad y por adición de cloroformo (20 mL) precipita el compuesto deseado **G1-(OH)₁₂** como un sólido blanco (574 mg, 96.6%).

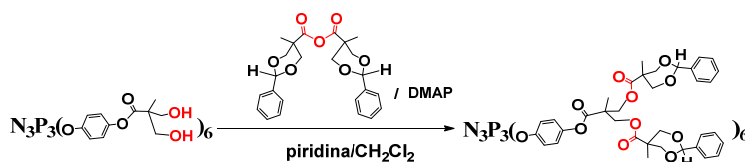
[35] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J. Barberá, L. Oriol, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 16801 - 16814.

Síntesis de **G1-(py)₁₂** ^[36]



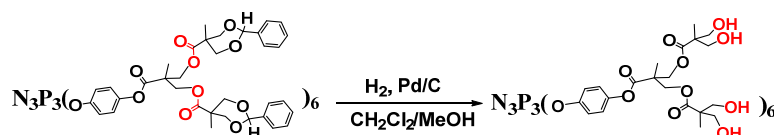
Una mezcla de **G1-(OH)₁₂** (0.06 mmol, 90 mg), ácido isonicotínico (1.91 mmol, 235 mg, 2.65 mmol por mmol de OH) y p-toluensulfonato de (N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.42 mmol, 117 mg), en diclorometano seco (2 mL), se enfría a 0°C y se añaden 3 mL de una disolución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (2.08 mmol, 433 mg, 1,1 mmol por mmol de ácido) en diclorometano seco. La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, se filtra la DCU que ha precipitado y se lava con diclorometano (3 x 3 mL). El filtrado se evapora a sequedad y el sólido blanco obtenido se purifica por cromatografía en columna usando como fase fija sílica gel y una mezcla de diclorometano:acetato de etilo (1:1) como eluyente. Se obtiene así una disolución del dendrímero fosfaceno protonado, como un sólido blanco, que se lava con agua destilada para dar **G1-(py)₁₂** que se seca a vacío a 40°C durante 48 h: 0.141 g. (85 %).

Síntesis de **G2-(O₂Bn)₁₂** ^[Error! Marcador no definido.]



A una suspensión de **G1-(OH)₁₂** (0.05 mmol, 0.074 g) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (0.192 mmol, 99%, 0.024 g) en 4 mL de CH₂Cl₂ seco y 2 mL de piridina se añade anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (0.96 mmol, 0.410 g). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo fuerte agitación y bajo atmósfera de Ar durante aproximadamente 4 días, hasta la completa reacción de todos los grupos hidroxilo, que se detecta mediante RMN de ³¹P{¹H} de la mezcla de reacción. Después se añaden 2 mL de una mezcla H₂O/piridina (1:1) y se deja bajo agitación 12 horas. Transcurrido este tiempo se adicionan 100 mL de CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con 2 x 40 mL de una disolución acuosa de NaHSO₄ 1M, 2 x 40 mL de una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 10% y, por último, con 1 x 40 mL de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica (incolora) se seca con Na₂SO₄ anhidro. La disolución resultante se lleva a sequedad, obteniéndose un sólido blanco del compuesto deseado **G2-(O₂Bn)₁₂** (0.184 g, 93.5%)

Síntesis de **G2-(OH)₂₄** ^[Error! Marcador no definido.]

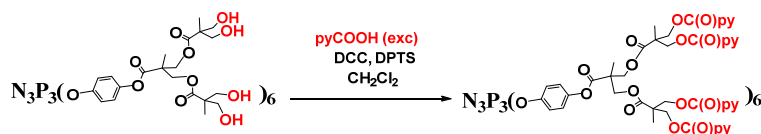


A una disolución de **G2-(O₂Bn)₁₂** (0.1 mmol, 0.394 g) en 4 mL de una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (1:1) se añaden 200 mg de Pd/C (5%). La mezcla se introduce en un hidrogenador a presión en el cual se mantiene aproximadamente 12 horas a 7 atmósferas y

[36] E. Gascón Jiménez. Tesis Doctoral en realización.

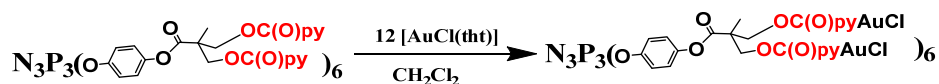
bajo agitación magnética. Transcurrido este tiempo la mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y se lava con cuidado con MeOH (4 x 10 mL) y acetona (3 x 5 mL). La disolución resultante se evapora a sequedad y por adición de cloroformo (10 mL) precipita el compuesto deseado **G2-(OH)₂₄** como un sólido blanco (0.275 g, 95.5%).

Síntesis de **G2-(py)₂₄** [Error! Marcador no definido.]



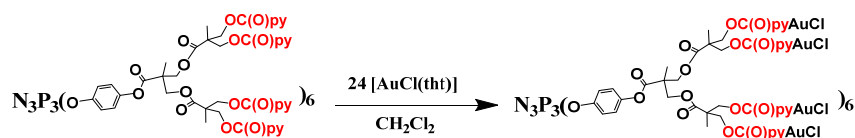
Una mezcla de **G2-(OH)₂₄** (0.038 mmol, 109 mg), ácido isonicotínico (2.37 mmol, 292 mg, 2.60 mmol por mmol de OH) y p-toluensulfonato de (dimetil)aminopiridinio (DPTS, 0.53 mmol, 117 mg), en diclorometano seco (2 mL), se enfría a 0°C y se añaden 3 mL de una disolución de N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC) (2.61 mmol, 544 mg, 1.1 mmol por mmol de ácido) en diclorometano seco. La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 15 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, se filtra la DCU que ha precipitado y se lava con diclorometano (3 x 3 mL). El filtrado se evapora a sequedad y el sólido blanco obtenido se purifica por cromatografía en columna usando como fase fija sílica gel y una mezcla de diclorometano:acetato de etilo (1:1) como eluyente. Se continúa la elución con una mezcla diclorometano:etanol (1:1). Se obtiene así una disolución del dendrímero fosfaceno protonado, como un sólido blanco, que se lava con agua destilada para dar **G2-(py)₂₄** que se seca a vacío a 40°C durante 48 h: 0.124 g. (60 %).

Síntesis de **G1-(pyAuCl)₁₂** [Error! Marcador no definido.]



A una mezcla de **G1-(py)₁₂** (0.018 mmol, 49.5 mg) en diclorometano seco (5 mL) se le añade [AuCl(tht)] (0.216 mmol, 69.2 mg) y se deja bajo agitación magnética durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se concentra evaporando hasta aproximadamente 1 mL y por adición de hexano (20 mL) precipita el compuesto deseado **G1-(pyAuCl)₁₂** como un sólido blanco que se aísla por filtración (82 mg, 82%)

Síntesis de **G2-(pyAuCl)₂₄** [Error! Marcador no definido.]



A una mezcla de **G2-(py)₂₄** (0.009 mmol, 54.6 mg) en diclorometano seco (5 mL) se le añade [AuCl(tht)] (0.216 mmol, 69.2 mg) y se deja bajo agitación magnética durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se concentra evaporando hasta aproximadamente 1 mL y por adición de hexano (20 mL) precipita el compuesto deseado **G2-(pyAuCl)₂₄** como un sólido blanco que se aísla por filtración (65 mg, 66%)

Procedimiento general utilizado para la reacción de A³ coupling en acetonitrilo

A una mezcla de benzaldehído (1.0 mmol), piperidina (1,1 mmol) y fenilacetileno (1.5 mmol) en acetonitrilo desoxigenado (1 mL) se le añade el catalizador (0.03 mmol de oro) y se

mantuvo en las condiciones especificadas en la tabla 6 de la discusión de resultados bajo fuerte agitación y durante el tiempo indicado. Al cabo de ese tiempo se tomó una pequeña muestra de reacción para analizar la conversión mediante el análisis del espectro de RMN de ^1H . Por evaporación de la mezcla a sequedad y adición de éter dietílico precipitó un sólido blanco sucio, que se separa por filtración. La disolución se evaporó a sequedad y su análisis indicó que se trata de una mezcla del producto final (propargilamina) y los reactivos sin reaccionar. El sólido blanco anterior se corresponde con una mezcla del dendrímero fosfaceno **G1-(py)₁₂** o **G2-(py)₂₄** y $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{C-Ph})(\text{piperidina})]$

